

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 高 井 あ か り

主論文 1 編

A novel *Drosophila* model for neurodevelopmental disorders associated with Shwachman-Diamond syndrome.

Neuroscience Letters 739: 135449, 2020

審 査 結 果 の 要 旨

リボソーム生合成に関わる遺伝子の異常による疾患群はリボソーム病と総称される。代表的な疾患である Shwachman-Diamond 症候群 (SDS) は, 60S リボソームサブユニットの成熟後期に機能する原因遺伝子 *SBDS* の機能喪失型変異を原因とする。主要症状として, 白血病の素因にもなる骨髄不全, 膵外分泌不全, 骨格異常, および成長不良を呈する小児のまれな常染色体劣性疾患で, これらの主要症状の病態については, これまでにヒト多能性幹細胞や動物モデルを使用して研究されてきた。また, 主要症状の他に SDS 患児の多くは神経発達症 (NDD) を合併していると報告されている。しかしながら, *SBDS* の機能障害による神経学的影響は, 大多数の患者に神経学的障害が合併しているにもかかわらず, これまで明らかにされていない。申請者は, *SBDS* 機能障害の神経学的影響を, *SBDS* のオルソログである *CG8549* をノックダウンしたショジョウバエを用いて解析した。*CG8549* とヒト *SBDS* の間には高い保存性が見られることを示し, 論文内では *CG8549* は *dSBDS* と呼称された。2 つの RNAi 系統と神経特異的 GAL4 ドライバーである *elav-GAL4* を用いて, 神経特異的に *dSBDS* をノックダウンした 2 系統 (*elav>UAS-dSBDS-IR476-821*, *elav>UAS-dSBDS-IR617-980*) について, 表現型を解析した。

幼虫期の実験では, 運動能力を評価する *Crawling assay* において, コントロールと比較してノックダウン系統では運動障害が認められた。また, 嗅覚と報酬による学習を評価する *Odor/taste learning assay* では, ノックダウン系統において報酬の有無による嗜好性の違いが認められず, 嗜好性から計算した *Learning Index (LI)* も有意な低下を認め, 学習障害が明らかになった。成虫期の実験では, 運動能力を評価する *Climbing assay* においても, ノックダウン系統では運動障害を認めた。また, 機械刺激により誘発される痙攣発作を評価する *Bang sensitivity assay* では, 痙攣発作を起こしやすくなることを示した。さらに, NDD によく合併する睡眠障害について, 活動量の概日リズムと睡眠時間を調査する *Drosophila activity monitoring assay* を行ったところ, ノックダウンでは多動と睡眠障害が明らかになった。さらに, こうした異常の原因を調べるため, 中枢神経障害の研究モデルとして広く用いられている幼虫の神経筋接合部 (NMJ) の病理学的評価を行ったところ, ノックダウン系統ではシナプス部である *Bouton* のサイズが拡大し, 神経伝達物質放出部位である *Active zone* の数が増加しており, *dSBDS* がシナプスの形態形成や機能に重要な役割を果たしていることが示唆された。

SDS 患児では精神運動発達遅滞・自閉スペクトラム症・注意欠如多動症を合併している率が高く, ノックダウンモデルはそうした症状に類似した表現型を示した。SDS の神経学的症状は *SBDS* の変異に起因する一次的障害なのか, 他の臓器障害に起因した二次障害なのかはこれまで明らかではなかったが, 申請者は *SBDS* と神経学的障害との直接的な関連を示した最初の報告を行った。

以上が本論文の要旨であるが, *SBDS* と神経学的障害との直接的な関連を示した点で, 医学上価値ある研究と認める。

令和 2 年 12 月 24 日

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊞

審査委員 教授 八 木 田 和 弘 ㊞

審査委員 教授 上 原 里 程 ㊞